

## Prevention and Therapy of *Panax ginseng* on The Adverse Actions of Dependence-Liable Drugs

Hack-Seang Kim

Department of Pharmacology, College of Pharmacy,  
Chungbuk National University, Cheongju 360-763, Korea

Daily repeated administration of cocaine, methamphetamine and morphine developed reverse tolerance to the ambulation accelerating effects of the drugs, showing as psychotoxicity. Intraperitoneal administration of ginseng total saponins (GTS) prior to and during chronic administration of the drugs inhibited the development of reverse tolerance. The degree of the development of dopamine receptor supersensitivity in reverse tolerant mice which had received the same drugs as in that of the development of reverse tolerance was evidenced by the enhanced hypothermic response of the dopamine agonist, apomorphine. GTS also prevented the development of dopamine receptor supersensitivity induced by the chronic administration of the drugs. The four times of conditioning of cocaine, methamphetamine and morphine alternative daily produced conditioned place preferences (CPP, choice test) showing as psychic dependence. The CPP of these drugs was attenuated by the administration of GTS prior to and during conditioning of the drug. All of the results provide evidences that *Panax ginseng* may be useful for prevention and therapy of adverse actions of cocaine, methamphetamine and morphine.

## 한국의 토양전염병 인삼병에 관한 연구

오 승 환

한국인삼연구소연구원

인삼의 토양전염성 병해중 중요한 역병, 모잘록병, 뿌리썩음병, 썩이선충 등에 대한 그 동안의 연구결과를 정리하였다.

인삼의 역병은 Nakata 등이 1912년 한국에서 인삼병해충에 대한 연구조사 결과를 정리하여 보고한 문헌중에 수록되었지만 1980년에 광릉 임업시험장의 임간재배시험포에서 처음으로 발견 그 병원을 분리 병원성 등을 확인하였고 그후 이병의 발병상태, 방제법 등과 이병균에 대한 생태 및 동정에 대한 연구가 이루어졌다. 인삼의 역병은 발병적온이 20~25°C 이며 30°C 가 넘으면 발생되지 않고 그 방제 약제로서는 Metalaxyl이 선발되어 현재까지 인삼재배에서 이용되고 있다.

인삼의 모잘록병도 Nakata 등이 보고한 문헌에 기록된 것이 처음이며 1980년 이전에는 방제연구가 이루어져 PCNB가 선발보급되었고 1980년 이후에는 병균에 대한 균사융합형의 연구와 발병상태 및 방제법이 연구되어 경종적인 방법과 화학적인 방제방법이 확립되어 인삼 영농에 이용되고 있다. 인삼의 모잘록병은 *Rhizoctonia solani*라고 하는 곰팡이에 의하여 묘포뿐만 아니라 본포에서도 발생하며 Okoshi 방법에 의한 균사융합형은 AG2 group에 속하는 것으로 판명되었다.

인삼의 뿌리썩음병은 여러 가지 병균이 뿌리를 썩히는 것으로 보고되었지만 인삼연작장해와 관련된

병원균으로 밝혀진 *Cylindrocarpon destructans*에 대한 뿌리썩음병을 중심으로 1990년 이후에 연구가 진행되고 있으며 특히 이 병균의 생태 및 Population Dynamis를 연구하기 위하여 Selective Medium에 대한 연구와 방제에 관한 연구가 진행되고 있다. 2년근 포장에서 *Cylindrocarpon destructans*에 의한 발생원인 조사결과 87%가 묘삽에서 유래된 것으로 나타났고 재작지인 경우는 7%에 불과하였다. 토양전염성 병으로서 뿌리를 침해하여 피해를 주는 병균의 방제는 일반적으로 작물을 심기전 토양훈증이나 담수처리 등으로 전염원을 제거하는 방법이 활용되고 있으며 인삼에서도 연작장해와 관련하여 1980년대에 토양훈증제에 대한 효과를 확인한 바가 있으며 처리가 간편한 새로운 토양훈증제에 대한 활용방안이 현재 검토되고 있다. 감자썩이선충인 *Ditylenchus destructor*는 1983년 강원도 철원군 동송읍 농가포장에서 처음으로 발견되어 그 피해증상, 원인, 방제법 등이 연구되었다.

토양전염성 병원균으로서 특히 뿌리에 병을 일으키는 것들은 주원인인 병원 생물과 토양환경과의 관계, 토양중에서 Survival 등 병원균의 생태 및 발병생태 등이 연구되어야 효율적인 방제법을 수립할 수 있을 것이며 병원균 개개의 연구와 더불어 이들 병균간 또는 다른 미생물과의 복합작용 여부에 대한 검토가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

## 인삼의 연근판별 기준설정

이장호\* · 이명구

한국인삼연조연구원 유전생리부

인삼의 연근판별법으로써 경혼적 조사법, 나이테 조사법이 객관성있는 방법인 것으로 인정되어 이들 방법으로 백삼의 연근판별을 실시해 본 결과, 이 방법이 판별기준으로 사용함에 있어서 몇 가지 확인되어야 할 사항이 있어서 이를 조사한 결과 다음과 같이 요약할 수 있었다.

- (1) 뇌두모양이 정상인 면삼은 없었고 뇌두상해에 의한 면삼이 거의 전부였음. 그러므로 고년근 포갑지에 혼입된 정상모양의 저년근 백삼은 판별이 가능하게 됨.
- (2) 인삼의 경혼적수는 재배년수는 판별되나 실연근조사에는 부적합하므로 6월 10일 이전 조기낙엽주의 실년근판별은 나이테조사가 병행되어야 함.
- (3) 3년근시의 경혼적은 동체와 뇌두경계면에는 없었고 판독이 용이함.
- (4) 건전개체에서 3년근시 생긴 경혼적은 연근판별 기준경혼적으로 사용이 가능함.
- (5) 人蔘莖의 해부학적 특성으로는 1年根때부터 多莖株가 발생할 가능성이 있다. 그러나 圃場에서 조사한 결과 2경주는 3년근시부터, 3경주는 4년근시부터 발견되었음.
- (6) 2경주(쌍뇌주)의 긴방향(방향 1)의 경혼적수는 1경주의 경혼적수와 같았음. 즉, 다경주 백삼도 경혼적조사법으로 연근판별이 가능함.
- (7) 뇌두손상株의 경혼적수는 正常株의 경혼적수보다 적어서 경혼적조사법으로는 연근판별은 곤란하였음.
- (8) 연근별 지근모양(동체에 대한 지근의 크기)는 평균치에서 편차범위에 중첩되는 개체가 많아 연근판별 기준으로는 객관성 부여가 결여됨.

## CA 및 MA저장이 수삼 및 홍삼의 외관품질 및 사포닌 조성에 미치는 영향

전병선 · 성현순 · 양재원 · 박채규

한국인삼연조연구원 제품개발부

4년근 채굴수삼으로 CA 및 MA저장을 이용하여  $4 \pm 1^{\circ}\text{C}$  조건에서 12주간 장기 저장하면서 0, 1, 2, 3,

4, 6, 8, 12주 간격으로 채취한 수삼과 이를 원료로한 홍삼에 대하여 외관품질 및 사포닌 조성을 조사하였다. 수삼의 외관품질은 CA저장의 모든 처리구에서 저장 12주까지 거의 변화없이 안정하였으나 MA저장에서는 E구(CPP)에서만 8주까지 안정하였고 보존료 처리구와 무처리구간에는 큰 차이가 없었으나 상온에서 곰팡이의 발생억제 효과가 현저하였다. 수삼의 수분함량과 경도는 저장 12주까지 CA 및 MA저장처리 모든 구에서 거의 변화가 없었고 조직의 미세구조는 저장기간의 경과에 따라 세포막내의 과립입자가 다소 감소되는 경향을 보였다.

홍삼의 외관품질은 저장 4주까지는 모든 처리구에서 우수한 것으로 평가되었으나 저장기간 경과에 따라 백피, 응피 등이 발생되고 색상이 흑갈색으로 진행되었다. CA 저장에서는 B-1구(CO<sub>2</sub>:O<sub>2</sub>:N<sub>2</sub>, 6:4:90)가, MA저장에서는 E-1구(CPP)가 우수구로 평가되었다. 저장 수삼으로 제조한 홍삼의 조사포닌 함량은 CA 및 MA 저장방법이나 조건 및 저장기간에 따른 차이가 거의 없이 안정하였다. Ginsenoside pattern은 개별함량 및 조성비에서도 차이가 없었다. Rb<sub>1</sub>은 B-1구(CO<sub>2</sub>:O<sub>2</sub>:N<sub>2</sub>, 6:4:90)에서 대조구 0.96%이었고 B-2구에서는 0.97%로 대차 없었다.

## 볶음처리로 생성된 인삼박 갈색색소의 특성

박명환 · 김교창\*

한국인삼연초연구원 제품개발부, \*충북대학교 농과대학 식품공학과

인삼박을 140°C 에서 30°C 간격으로 230°C 까지 10, 20, 30분간 각각 볶음처리 하였을 때 생성되는 갈색색소는 분말의 경우 처리온도가 높을수록 명도인 L값은 낮아졌고, 적색도인 a값은 170°C 30분간 처리시 높은값을 나타낸 후 무처리 수준으로 낮아졌고, 황색도인 b값은 170°C 10분을 최대치로 급격한 감소를 나타내었다. 이들 추출액 중 수용액의 갈색도는 200°C 30분간 볶음처리시 무처리구의 0.54배, 50% ethanol 추출액은 230°C 20분간 처리시 46배, 무수ethanol의 경우는 13배 증가되었다. 탁도의 경우 수용액과 무수ethanol 추출액에서는 유의적인 변화가 없었고, 50% ethanol 추출액에서는 처리온도와 시간이 증가함에 따라 감소되었다. 색도의 경우 L값은 200°C 30분 처리구보다 230°C 10분 처리구에서 가장 낮은 값을 나타내었고, a값은 200°C 20분과 30분, 230°C 10분간 처리시 물추출액에서 높은 값을 나타내었고, b값은 물추출액의 a값과 같은 경향이었으나 무수ethanol 추출액은 처리조건이 높아질수록 증가되었다. 이들 갈색색소를 Sephadex G-50 gel 여과로 분리한 3개의 peak Fa, Fb, Fc에서 처리조건이 증가할수록 Fa가 커졌고 Fc는 감소되었으며 이들 갈색색소의 양은 4배 정도 증가되었다. 이 증가요인은 적갈색 분획인 Fa의 구성비 증가에 의한 것으로 생성되는 갈색색소의 중요분획임을 알 수 있다. 이들 분획액물의 갈색도는 지속적인 증가를 보여 230°C 30분의 경우 6배 이상 증가되어 갈색색소는 주로 Fa 분획에서 형성됨을 알 수 있다. 볶음처리로 생성된 추출액의 향기성분 중 갈색화반응 중간생성물인 Hydroxy methyl furfural 함량은 230°C 20분간 처리시 수용액에서는 3.6배, 50% ethanol 추출액에서는 8배 정도 증가되었으며, Pyrazine like substance는 50% ethanol 추출액에서 높은 값을 나타내었고, Carbonyl compounds는 수용액과 50% 추출액 모두에서 3배까지 증가되었다.

## '94년 인삼의 고온장해 피해 요인분석

목성균\* · 이태수 · 천성기 · 반유선

한국인삼연초연구원

최근 우리나라는 기상환경 변화가 심하여지면서 '94년도에는 전국 인삼포에 고온장해 피해면적이 증가되어 수량과 품질이 크게 저하되었다.

따라서 이에 대한 대책을 수립코저 고온장해 원인을 산지별 년근별 해가림 피복자재별로 분석하여 우량인삼생산 기반구축 자료를 활용코저 조사 분석한 결과는 아래와 같다.

- (1) 고온장해의 직접적인 원인은 이상고온(기상관측 사상 최고폭염발생, 전국 최고기온 39.4℃), 이상건조(7월 중 강수량 67~81 mm, 평년 대비 25% 수준), 일조시수 과다(7월 중 일조시수 196~269시간, 평년 대비 30~63% 증가)였으며, 재배적인 원인은 해가림설치상태 불량, 고랑폭 축소, 이랑길이 과장 등에 의한 상대적사광선투입 및 통풍불량포장과 토양중 염류고농도 등으로 나타났다.
- (2) 고온장해 피해면적은 전국평균 6.7%였으며, 2년근 16.9%, 3년근 5.2%, 4년근 2.1%, 5년근 1.0%, 6년근 0.5%로 저년근에서 심하게 나타났고 고년근으로 갈수록 적었다.
- (3) 2년근에서 피해가 증가된 요인은 2년근은 근발달이 적고 건조한 표층부위에 분포되면서 초장이 짧고 엽면적지수가 적어 지표면에 직사광선투입으로 지온 증가와 토양건조 등이었다.
- (4) 해가림피복자재별로는 표준규격 제품이 아닌 보온덮개와 차광지에서 표준규격인 벗짚이영에 비해 해가림내 기온이 2.7~3.5℃ 정도나 높아 고온피해가 가장 컸다.
- (5) 이상고온시('94. 7. 29~8. 2) 해가림내 3년근 인삼잎의 광합성량 일변화를 측정한 결과 평년 동일 기간에는 오전 6시부터 19시까지(13시간) 동화작용이 계속 유지되었으나 본년에는 6시부터 10시까지(4시간)만 유지되고 그 이후에는 호흡작용이 증가되어 근비대가 감소되는 요인이 되었다.

## 인삼의 Pyrolysis GC/MS 연구

박만기 · 박정일 · 홍선의\*

서울대학교 약학대학

인삼 추출물의 pyrolysis GC/MS 스펙트럼을 연구하였다. Curie point pyrolyser를 사용하여 인삼의 MeOH 추출물, 사포닌 분획, 고분자 분획 등을 열분해시킨 후 그 생성물의 GC/MS 스펙트럼을 얻어 분석하였다.

그 결과 각각 특이적인 패턴을 보이는 pyrogram을 얻을 수 있었고, 610℃로 열분해한 생성물로부터 5-methyl-2-furancarboxyaldehyde, methyl pyrrole, palmitic acid 등으로 추정되는 열분해 산물들을 확인할 수 있었다.

Pyrolysis GC/MS와 통계분석을 결합하면 인삼의 부위별, 산지별 동정, 인삼의 정량, 인삼사포닌의 분석에 응용가능하리라 사료된다.

## The Chemical Properties of Starch from Inside White Fresh Ginseng

M. J. Lee\*, B. G. Cho, C. R. Lee and H. Park

*Korea Ginseng and Tobacco Research Institute*

Among many kinds of constituent materials ginseng root cell, starch was the most noticeable component related with inside white (Naebaek) or not in fresh ginseng. We examined the differences of chemical properties between Naebaek fresh ginseng starch and normal fresh ginseng starch.

The water binding capacity and ash content of the starch from Naebaek fresh ginseng were higher than that of the starch from normal fresh ginseng, but amylose content and blue value didn't show a gross difference each other.

A complex with small granuled starch and amino acids was not present in Naebaek fresh ginseng.

The patterns of transmittance, swelling power, and solubility by temperature were similar between Naebaek fresh ginseng starch and normal fresh ginseng starch.

## 홍삼제품이 마우스의 기억력 및 학습효과에 미치는 영향

김학성 · 오기완 · 장춘곤 · 양재원<sup>1</sup> · 김나미<sup>1</sup> · 최강주<sup>1</sup>

충북대학교 약학대학 약물학교실, <sup>1</sup>한국인삼연초연구원

인삼은 중추신경계에 작용하여 뇌의 노화방지 및 혈류량을 증가시킨다는 보고가 있으며 Petkov는 인삼이 뇌의 활동성을 강화시키고 학습활동 및 기억력을 증진시킨다고 보고한 바 있다. 한편 Vitamin B군도 뇌 신경세포의 활성화 및 빈혈방지 등의 뇌기능 개선작용이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 연구들을 바탕으로 두뇌활동이 많은 현대인들의 두뇌피로회복과 기억력 증진을 돕기위하여 홍삼과 Vitamin B군 등을 첨가한 홍삼제품이 기억력 및 학습효과에 미치는 영향을 마우스의 수동회피실험모델을 이용하여 검토하였다.

홍삼제품을 마우스에 1회 투여 및 반복투여 하였을 때 마우스의 기억력을 step through task 및 step down task에서 모두 증가시켰다. 그러나 scopolamine으로 유도된 건망증에는 영향을 미치지 못하였다.

이러한 결과는 홍삼제품이 기억력 및 학습효과 증진제로 개발될 수 있을 것으로 사료된다.

## Effects of Ginseng Total Saponin on Methamphetamine-Induced Hyperactivity and Striatal Dopamine Increase in Mice

Hack-Seang Kim, George C. Wagner<sup>1</sup> and Ki-Wan OH\*

*Department of Pharmacology, College of Pharmacy,*

*Chungbuk National University, Cheongju 360-763, Korea*

<sup>1</sup>*Department of Psychology, Rutgers University, New Brunswick,  
New Jersey 08903, U.S.A*

The present study was undertaken to investigate the behavioral and biochemical effects of ginseng total saponin (GTS) on methamphetamine-treated mice. GTS (50 or 100 mg/kg) was administered intraperitoneally (IP) two times with 2-hours interval. After 2 hours of the second injection of GTS, methamphetamine (2 mg/kg) was administered subcutaneously (SC). The ambulatory activity of mice was measured by the tilting-type ambulometer every 10 min for 1 hour. Methamphetamine-induced hyperactivity was reduced by GTS, in dose-dependent manner. Methamphetamine was administered to additional groups of mice that had received the same GTS. After 45 min of methamphetamine injection, mice were sacrificed for the determination of monoamines contents in mouse striatum. Biochemical analysis revealed that GTS reduced the methamphetamine-induced increase in striated dopamine. These observations indicate that the inhibition of methamphetamine-induced hyperactivity by GTS is mediated by modulation of dopaminergic neurotransmitters and therefore, may be useful for the therapy of hyperactivity.

## 홍삼사포닌 성분의 항우울 증강효과

이순철 · 김웅배 · 이수정  
충남대학교 약학대학 약물학교실

Forced swimming test(FST)는 항우울제의 1차적인 screening방법으로 사용되어 왔다. 이는 3환계 항우울제인 desipramine과 chloroimipramine이 FST에서 실험동물의 immobility를 현저히 감소시키는 것으로 보아 알 수 있다. 홍삼사포닌의 약리작용에 대한 연구로서 기억, 항경련 작용, 수면에 대한 작용, 항피로 작용, 중추작용에 대해서는 많은 연구보고가 있으나, 항우울작용에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 그래서, 본 실험에서는 FST를 이용하여 홍삼사포닌의 항우울 작용을 검토하고자 하였다.

홍삼사포닌의 항우울 증강효과를 검토하기 위해 투명한 항온조에 8 cm 높이의 물을 채운 후 6분간 마우스의 immobility 현상을 관찰하고 3환계 항우울제와 비교하였다. 또한 홍삼사포닌의 중추에 대한 작용을 검토하기 위해 자발운동실험과 항경련실험도 아울러 실시하였다.

홍삼사포닌 성분인 TS, PD는 일반행동에 대하여는 흥분작용을 나타냈으며, FST를 이용한 항우울 작용에 대하여는 단독투여로는 항우울작용을 나타내지 않았으나, 3환계 항우울제와 병용 투여한 경우 3환계 항우울제의 작용을 현저히 증강시켰다.

## Inhibitory Effects of Korean Red Ginseng Powder on Chemically Induced Mutagenesis and Carcinogenesis

Kwang-Kyun Park and Sang-Hwan Oh

*Department of Biochemistry, Yonsei University, College of Medicine, Seoul 120-752, Korea*

Ginseng has been used for more than two thousand years as a natural tonic in the Orient. Although a number of studies on the biological effects of ginseng have been performed, its biological efficacy is still unclear. Several researchers have demonstrated the anticarcinogenic effect of ginseng in various transplantable tumor models, but the mechanism of anticarcinogenic activity of ginseng in their experiments has not been biochemically fully explained. In the present study, we have found the protective properties of red ginseng powder against vinyl carbamate (VC) which is proximate carcinogen of ethyl carbamate and its ultimate carcinogen, vinyl carbamate epoxide (VCO). Thus, covalent binding of VCO to calf thymus DNA was inhibited by about 30% in the presence of red ginseng powder. It also inhibited the mutagenicity of VC and VCO in the *Salmonella typhimurium* TA 1535. The tumorigenic activities of VCO as well as VC in mouse skin were markedly inhibited (-50%) by oral administration of red ginseng (30 mg/mouse) 10 min prior to topical doses of the carcinogens (VC and VCO). These results suggest that some component of red ginseng directly interacts with ultimate electrophilic metabolite of chemical carcinogen, thereby inactivating them. This study was supported by The Grant by The Society for Korean Ginseng.

## Stimulatory Effects of Ginsenosides on SRC Family Protein Tyrosine Kinases

H. Y. Hong, D. S. Na, G. S. Yoo and J. K. Choi

*College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea*

Ginsenosides present in the roots of *Panax ginseng* C.A. Meyer induced a stimulatory effects on *src* family protein tyrosine kinase (PTK). Among 4 ginsenosides studied (Rb<sub>2</sub>, Rc, Re and Rg<sub>1</sub>), Rg<sub>1</sub> showed the most stimulatory effect on *c-src* PTK at 16.7 µg/ml for 18 hr incubation increasing the activity 2~4 times in NIH 3T3 cells. Inhibitors of either protein synthesis or RNA synthesis blocked the activation of *c-src* PTK. These results suggest that *c-src* kinase activation by G-Rg<sub>1</sub> appears to involve an increase in the amount of protein of the kinase rather than in the specific activity of it. In addition, G-Rg<sub>1</sub> induced the activation of p56<sup>lck</sup> and p59<sup>lyn</sup> PTKs in Jurkat T cells. Two PTKs were activated repeatedly within 30 min and about 6~12 hr after G-Rg<sub>1</sub> treatment with the activity 1.2~2 times relative to untreated control. It suggests that the immunopotensive action of ginseng may be involved in the activation of p56<sup>lck</sup> and p59<sup>lyn</sup> in TCR signaling.

## Identification of a Novel Nuclear Receptor That is Activated by Ginsenosides

Youl-Nam Lee and Kyu-Won Kim

*Department of Molecular Biology, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea*

Ginsenosides, Rh1 and Rh2, induce the differentiation of F9 teratocarcinoma stem cells. Because these agents are structurally similar to the steroid hormone, we speculated that the steroid receptor(s) or novel nuclear receptor(s) could involve in the differentiation process induced by them. According to this speculation, we tried to clone new nuclear receptors with RT-PCR and RACE (Rapid Amplification of cDNA Ends) methods. By using RT-PCR with degenerated primers from highly conserved DNA binding domain of nuclear receptors, we identified several novel members of nuclear receptors. Cloning of their cDNAs and sequence comparison revealed that they have a high level of sequence similarity of known nuclear receptors. Northern blot analysis showed that one of these clones, C1-7 was highly expressed in F9 cells treated with ginsenoside Rh1 and the size of mRNA was approximately 2,000 nucleotides. We are now performing cloning of full sequences of this receptor with RACE and studying to characterize its function of differentiation events induced by ginsenosides.

## 한국인삼과 중국삼의 비교

손현주\* · 노길봉 · 허정남 · 이성계 · 장진규 · 백남인

한국인삼연초연구원

中國 吉林省의 延邊지역, 撫松지역 및 通北지역과 遼寧省의 滿族自治縣에서 수집한 홍삼 45종과 백삼 26종의 외관특성, 헤드스페이스성분 조성 및 무기원소 함량을 조사하고 한국인삼과 비교하였다. 중국삼은 한국인삼에 비하여 지근의 발달이 미약하고 뇌두가 약하여 쉽게 부러지는 경향이 있었고 주요 헤드스페이스 성분의 조성비는 한국인삼과 유의한 차이를 나타내었으며 K 함량이 낮고 Ca와 Na 함량이 높은 경향이였다.

## 인삼의 향기성분 패턴

위재준\* · 허정남 · 손현주 · 김만욱

한국인삼연초연구원

서양삼의 향기성분을 헤드스페이스법과 증류법으로 추출하고 그 패턴과 조성을 한국인삼과 비교하였다. 서양삼 시료는 캐나다산 재배삼과 야생삼 및 중국산 재배삼을 사용하였다. 서양삼의 헤드스페이스성분 패턴은 한국인삼과 대체로 유사하였으나 조성은 상이하었는데, 특히 주성분인  $\beta$ -patchoulene과  $\gamma$ -muro-lene의 조성비는 한국인삼과 차이가 있었다. 한편 서양삼의 증류성분은 조성 뿐만 아니라 패턴에 있어서도 한국인삼과 매우 상이하었다.